ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1252—1258

А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова

N-ГЛИКОЗИДЫ

9*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3,5-О-ИЗОПРОПИЛИДЕНКСИЛОФУРАНОЗИЛАМИНА С β-ИЗОТИОЦИАНАТОАЛЬДЕГИДАМИ. СИНТЕЗ НОВЫХ ЦИКЛОНУКЛЕОЗИДОВ С ГИДРИРОВАННЫМ ПИРИМИДИНОВЫМ АГЛИКОНОМ

При взаимодействии *n*-толуолсульфоната 3,5-О-изопропилиденксилофуранозиламина с β-изотиоцианатоальдегидами в присутствии триэтиламина образуются 4,2′-ангидро-4-гидрокси-3-(3′,5′-О-изопропилиден-α-D-ксилофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионы. Строение этих соединений и продуктов их деблокирования изучено методами ИК, УФ, ПМР, ДОВ спектроскопии и масс-спектрометрии.

Нуклеозиды с частично или полностью гидрированным агликоном являются малоизученным классом соединений. Некоторые представители этого типа веществ проявляют высокую биологическую активность. Так, например, тетрагидроуридин (4-гидрокси-1-β-D-рибофуранозилгексагидропиримидин-2-он) и 1-β-D-рибофуранозилгексагидропиримидин-2-он являются эффективными ингибиторами цитидиндезаминазы [2, 3], 5,6-дигидро-5-азатимидин обладает противовирусным действием [4], 5,6-дигидро-5-азацитидин, 3-дезазауридин и 3-дезазацитидин проявляют противоопухолевую активность [4], трифосфат 3-дезазауридина является ингибитором цитидинтрифосфатсинтетазы [4].

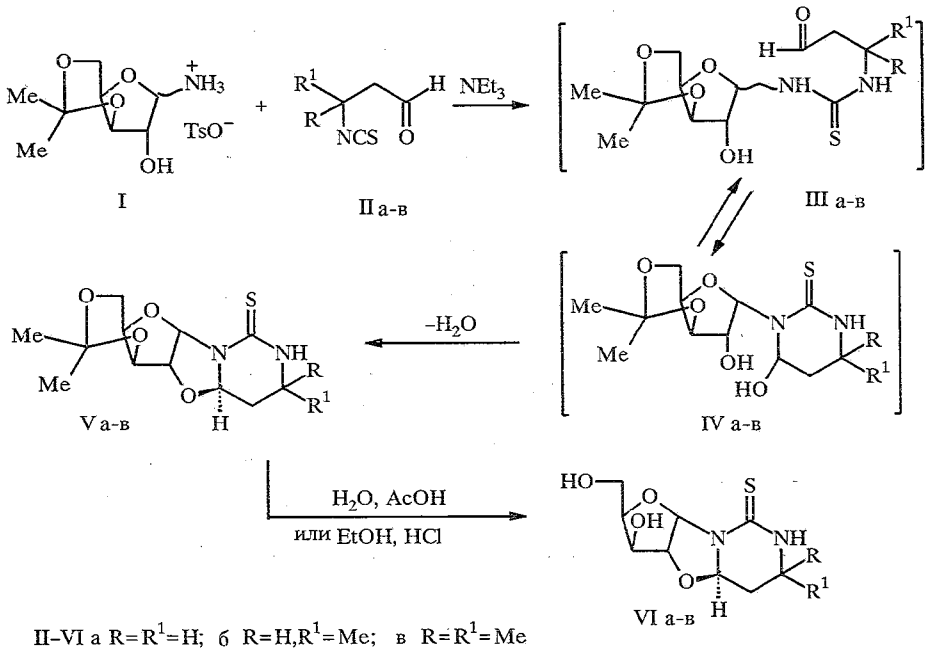
В настоящее время описано несколько подходов к синтезу нуклеозидов с гидрированным пиримидиновым агликоном. Так, тетрагидроуридин был получен восстановлением уридина [5], а 1-β-D-рибофуранозилгексагидропиримидин-2-он синтезирован с использованием в качестве ключевой стадии конденсации 2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозилбромида с триметилсилильным производным гексагидропиримидин-2-она в присутствии HgO—$HgBr_2$ [2]. Известны также два альтернативных способа получения N-гликозидов 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов, основанные на реакции пераце-тилгликозилизотиоцианатов с β-аминокарбонильными соединениями [6, 7] или реакции гликозиламинов с β-изотиоцианатокарбонильными соединениями [8].

Ранее [9—11] было показано, что 4-гидрокси-3-рибофуранозилгексагидропиримидин-2-тионы, имеющие в сахарном остатке свободную гидроксильную группу 5′ или 2′, способны в результате внутримолекулярной дегидратации превращаться в соответствующие циклонуклеозиды — 4,5′-ангидро-4-гидрокси-3-(β-D-рибофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионы или 4,2′-ангидро-4-гидрокси-3-(α-D-рибофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионы. В развитие работ [6—11] и в рамках разработки методов получения новых потенциально биологически активных нуклеозидов с гидрированным пиримидиновым агликоном представлялось целесообразным осуществить синтез 4-гидрокси-3-ксилозилгексагидропиримидин-2-тионов и изучить возможность превращения последних в соответствующие циклонуклеозиды.

Для получения указанных соединений в настоящей работе использована конденсация 3,5-О-изопропилиден-D-ксилофуранозиламина, содержащего свободную гидроксильную группу при атоме углерода $C_{(2)}$, с β-изотиоциана-

* Сообщение 8 см. [1].

тоальдегидами (IIа—в) [12]. Исходный ксилозиламин генерирован нами *in situ* при обработке легкодоступного *n*-толуолсульфоната 3,5-О-изопропилиден-D-ксилофуранозиламина (I) [13] основаниями. Показано, что оптимальным условием взаимодействия соединения I с изотиоцианатоальдегидами IIа—в в хлороформе является присутствие триэтиламина при температуре около 0 °С. При этом в качестве основных продуктов реакции с выходами 43...59% образуются соответствующие 4,2′-ангидро-4-гидрокси-3-(3′,5′-О-изопропилиден-α-D-ксилофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионы (Va—в). Выходы ксилозидов Va—в резко снижаются при проведении реакции между соединениями I и IIа—в в метаноле в присутствии метилата натрия или в пиридине.



I IIа-в IIIа-в IVа-в Vа-в VIа-в

II-VI а R=R¹=H; б R=H,R¹=Me; в R=R¹=Me

Предполагаемый маршрут реакции представлен на схеме и включает промежуточное образование смеси аномеров N-(3,5-О-изопропилиден-D-ксилофуранозил)-N′-(3-оксопропил)тиомочевин (IIIа—в). Гетероциклизация α-форм соединений IIIа—в и последующая внутримолекулярная дегидратация получившихся 4-гидрокси-3-(3′,5′-О-изопропилиден-α-D-ксилофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионов (IVа—в), которой благоприятствует пространственная сближенность гидроксильных групп 2′ и 4, приводит к образованию основных продуктов реакции — циклонуклеозидов Va—в. Протеканием альтернативных реакций (образование β-форм N-гликозидов, гидролиз гликозидных связей и т. д.) объясняются умеренные выходы соединений Va—в и образование ряда минорных продуктов, строение которых в настоящее время изучается.

При образовании 4,2′-ангидроксилозидов Va—в возникает новый хиральный центр при атоме $C_{(4)}$, вследствие чего соединения Va,в могут получаться в двух, а соединение Vб — в четырех* диастереомерных формах. Методом спектроскопии ПМР показано, что соединения Va,в образуются полностью диастереоселективно в виде единственного изомера, а соединение Vб получается в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1 : 1. Один из диастереомеров соединения Vб [(4R,6R)-изомер, см. далее] был выделен

* В реакциях использовался рацемический изотиоцианат IIб.

Таблица 1

Характеристики 4,2'-ангидро-4-гидрокси-3-(α-D-ксилофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионов Va—в, VIa—в

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C***	$[\alpha]_D^{20}$ (с; растворитель***)	$[\alpha]_{436}^{20}$ (с; растворитель***)	$[\alpha]_{365}^{20}$ (с; растворитель***)	R_f**	УФ спектр (в метаноле), λ_{max}, нм (lg ε)	Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %)	ИК спектр (в вазелиновом масле), $см^{-1}$	Выход, %
Va	$C_{12}H_{18}N_2O_4S$	220...220,5 (М)	+176,3 (0,66; М)	+356,1 (0,66; М)	+546,6 (0,66; М)	0,40	206 (3,98), 252 (4,12)	286 (22), 271 (7), 172 (57), 157 (7), 115 (100), 72 (9), 56 (9)	3255, 1520, 1301, 1281, 1198, 1091	58,7
			+155,6 (0,86; ДМСО)	+302,9 (0,86; ДМСО)	+423,4 (0,86; ДМСО)					
Vб*	$C_{13}H_{20}N_2O_4S$	254,5...255 (разл.) (М)	+199,2 (0,67; М)	+401,4 (0,67; М)	+606,3 (0,67; М)	0,50	208 (4,11), 253 (4,23)	300 (19), 285 (6), 186 (47), 171 (4), 129 (100), 86 (20), 70 (10)	3325, 1506, 1321, 1290, 1199, 1059	44,2
Vв	$C_{14}H_{22}N_2O_4S$	270...271 (разл.) (М)	+179,4 (0,68; М)	+360,7 (0,68; М)	+546,9 (0,68; М)	0,55	208 (4,09), 253 (4,22)	314 (26), 299 (7), 200 (51), 185 (2), 143 (100), 100 (33), 84 (5)	3204, 1533, 1328, 1278, 1204, 1078	42,5
VIa	$C_9H_{14}N_2O_4S$	164...164,5 (Э)	+199,9 (0,63; М)	+409,9 (0,63; М)	+644,4 (0,63; М)	0,33	206 (4,11), 252 (4,19)	246 (45), 172 (57), 157 (12), 115 (100)	3483, 3357, 3292, 1524, 1304, 1205, 1075, 991	81,8
			+159,7 (0,77; ДМСО)	+307,8 (0,77; ДМСО)	+424,7 (0,77; ДМСО)					
VIб*	$C_{10}H_{16}N_2O_4S$	241...242 (разл.) (Э)	+237,4 (0,71; М)	+484,5 (0,71; М)	+745,4 (0,71; М)	0,39	208 (4,05), 253 (4,20)	260 (25), 186 (39), 171 (6), 129 (100), 86 (34), 70 (20)	3370, 3283, 1545, 1315, 1238, 1093, 1041, 1012	100
VIв	$C_{11}H_{18}N_2O_4S$	153,5...154,5 (Э)	+195,9 (0,66; М)	+398,9 (0,66; М)	+617,3 (0,66; М)	0,43	208 (4,08), 253 (4,23)	–	3382, 1527, 1326, 1206, 1072, 1038	94,6

* Для (4R,6R)-диастереомера.

** Для соединений Va—в в системе хлороформ—метанол, 10:1; для соединений VIa—в в системе хлороформ—метанол, 5:1.

*** М — метанол; Э — этанол.

в индивидуальном состоянии кристаллизацией из метанола. Показано, что изопропилиденовая защита в ксилозидах Va—в очень лабильна и легко снимается при обработке этих соединений 25% водным раствором уксусной кислоты (97 °С, 5 мин) или спиртовым раствором HCl (кипячение, 5 мин), в результате чего с выходами 82...100% образуются 4,2′-ангидро-4-гидрокси-3-(α-D-ксилофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионы (VIa—в). Перекристаллизацией ксилозида VIб из этанола нами выделен в чистом виде один из диастереомеров этого соединения [(4R,6R)-изомер, см. далее].

Строение соединений Va—в, VIa—в установлено методами УФ, ИК, ПМР, ДОВ спектроскопии и масс-спектрометрии.

Наличие фрагмента гексагидропиримидин-2-тиона в молекулах ксилозидов Va—в, VIa—в обусловливает присутствие в УФ спектрах растворов этих соединений в метаноле (табл. 1) двух интенсивных полос поглощения с максимумами в интервалах 206...208 (lgε 3,98...4,11) и 252...253 нм (lgε 4,12...4,23), характерных для тиоуреидного хромофора [14].

В ИК спектрах соединений Va—в, VIa—в в вазелиновом масле в области 1506...1545 $см^{-1}$ наблюдается сильная полоса поглощения тиоамида-II, обусловленная колебаниями атомов тиоамидного фрагмента молекул [15]. Кроме того, в ИК спектрах ксилозидов Va—в в интервале 3000...3700 $см^{-1}$ присутствует широкая полоса валентных колебаний ассоциированной группы N—H (табл. 1). В спектре раствора соединения Vв в CCl_4 с концентрацией 10^{-3} моль/л, исключающей образование межмолекулярных водородных связей, в указанном интервале имеется лишь одна узкая полоса поглощения при 3435 $см^{-1}$ (νNH) и отсутствуют полосы валентных колебаний свободных групп O—H, что подтверждает предложенную структуру соединений Va—в как 4,2′-ангидрогликозидов. ИК спектры кристаллических образцов деблокированных ксилозидов VIa—в в области 3000...3700 $см^{-1}$ характеризуются присутствием ряда широких полос поглощения, обусловленных валентными колебаниями ассоциированных групп N—H и O—H.

В спектрах ПМР ксилозидов Va—в в ДМСО-D_6 (табл. 2) наблюдаются сигналы только одного подвижного протона группы N—H и отсутствуют сигналы протонов групп 2′-OH и 4-OH. Отсутствие в молекулах соединений Va—в гидроксильных групп подтверждается также характером мультиплетов протонов 2′-H и 4-H (дублет и квартет соответственно). В спектрах ПМР деблокированных ксилозидов VIa—в помимо сигналов протонов группы N—H имеются также сигналы протонов двух групп O—H, одна из которых связана с первичным атомом углерода (CH_2OH, триплет), а другая со вторичным (CHOH, дублет). Анализ мультиплетов протонов сахарного остатка, а также протонов 4-H в спектрах ПМР соединений VIa—в свидетельствует о том, что гидроксильные группы связаны с атомами углерода $C_{(3')}$ и $C_{(5')}$, а эфирный мостик соединяет атомы $C_{(2')}$ и $C_{(4)}$.

Существование оксазолидинового кольца в молекулах 4,2′-ангидроксилозидов Va—в, VIa—в возможно лишь при α-ориентации гликозидной связи этих соединений. α-Аномерная конфигурация ксилозидов Va—в, VIa—в подтверждается спектрами ДОВ этих соединений (табл. 1). Ход кривых ДОВ соединений Va—в, VIa—в (гладкие положительные кривые в области 365...589 нм) подобен ходу кривых ДОВ 4,2′-ангидро-4-гидрокси-3-(α-D-рибофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионов* и противоположен ходу кривых ДОВ 4,5′-ангидро-4-гидрокси-3-(β-D-рибофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионов*.

Абсолютная конфигурация атома $C_{(4)}$ в соединениях Va—в, VIa—в установлена на основании сравнения химических сдвигов аналогичных протонов в спектрах ПМР этих соединений и 4-алкокси-3-метилгексагидропиримидин-2-тионов [16]. При этом наиболее существенные различия

* Неопубликованные данные.

Таблица 2

Спектры ПМР соединений Va—в, VIa—в в ДМСО-D_6

Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д. (КССВ, Гц)														
	Сигналы протонов сахарного остатка									Сигналы протонов агликона					
	1'-H ($J_{1'2'}$)	2'-H ($J_{2'3'}$)	3'-H ($J_{3'4'}$)	4'-H ($J_{4'5'}$)	5'-H ($J_{4'5''}$)	5''-H ($J_{5'5''}$)	3'-OH ($J_{H,OH}$)	5'-OH ($J_{H,OH}$)	гем-Me	4-H ($J_{4,5a}$; $J_{4,5e}$)	5-H_e ($J_{5e,5a}$)	5-H_a ($J_{5a,6}$)	6-H ($J_{5e,6}$)	6-Me ($J_{Me,H}$)	N—H ($J_{NH,H}$)
Va	6,45 (4,6)	4,46 (0)	4,39 (2,2)	3,85 (2,2)	4,02 (0)	3,79 (13,3)	—	—	1,40, 1,24	5,11 (9,3; 4,3)	2,19...2,28 м	1,34...1,50 м	3,09...3,16 м	—	8,65
Vб*	6,41 (4,6)	4,45 (0)	4,38 (2,3)	3,92 (2,3)	4,00 (0)	3,79 (13,2)	—	—	1,40, 1,25	5,14 (9,7; 4,3)	2,14 (12,2)	1,51 (5,8)	3,45 (~1,5)	1,10 (6,6)	8,75 (4,0)
Vв	6,55 (4,8)	4,53 (0)	4,46 (2,5)	3,99 (2,5)	4,07 (0)	3,86 (13,3)	—	—	1,42, 1,28	5,23 (9,8; 4,5)	2,25 (12,5)	1,37	—	1,24, 1,18	8,77
VIa	6,43 (4,6)	4,40 (0)	4,07 (3,2)	3,87 (4,7)	3,58 (6,5)	3,49 (11,2)	5,25 (5,2)	4,73 (5,5)	—	5,10 (9,5; 4,2)	2,17...2,27 м	1,33...1,49 м	3,08...3,16 м	—	8,59
VIб**	6,44 (4,5)	4,41 (0)	4,11 (3,4)	3,95	3,61	3,53 (11,2)	5,26 (5,2)	4,72 (5,3)	—	5,16 (9,9; 4,2)	2,15 (12,4)	1,51 (5,9)	3,35...3,54 м*** (< 2,0)	1,11 (6,8)	8,78 (4,0)
				(Σ = 10,8)											
VIв	6,45 (4,7)	4,41 (0)	4,10 (3,2)	3,94 (4,7)	3,59 (6,5)	3,51 (11,4)	5,21 (5,3)	4,66 (5,5)	—	5,14 (9,9; 4,4)	2,19 (12,5)	1,33	—	1,20, 1,15	8,64

* Для (4R,6R)-диастереомера. Сигналы протонов (4R,6S)-изомера: 8,55 (с, NH, $J_{NH,H}$ = 0 Гц); 6,43 (д, 1'-H, $J_{1'2'}$ ~ 4,4 Гц); ~4,46 (д, 2'-H, $J_{2'3'}$ ~ 0 Гц), 2,25 (д. кв, 5-H_e, J_{5e5a} = 12,5, J_{4a5e} ~ J_{5e6a} ~ 3,8 Гц); 1,14 м. д. (д, 6-Me, J ~ 6,5 Гц).

** Для (4R,6R)-диастереомера. Сигналы протонов (4R,6S)-изомера: 8,57 (с, NH, $J_{NH,H}$ = 0 Гц); 6,45 (д, 1'-H, $J_{1'2'}$ ~ 4,0 Гц), ~4,42 (2'-H); 3,89 (м, 4'-H), 2,26 (д. кв, 5-H_e, J_{5e5a} ~ 12,0, J_{4a5e} ~ J_{5e6a} ~ 3,5 Гц), 1,14 м. д. (д, 6-Me).

*** Сигналы перекрываются с сигналами протона 5''-H и сигналом протона HOD, содержащейся в ДМСО-D_6.

наблюдаются для протонов 4-H, а именно в спектрах соединений Va—в, VIa—в они резонируют на 0,5...0,7 м. д. в более слабых полях. На основании этого можно предположить, что в молекулах ксилозидов Va,в, VIa,в и обоих изомеров соединений Vб, VIб протоны 4-H сближены с атомом кислорода тетрагидрофуранового цикла, что возможно при (R)-конфигурации атома $C_{(4)}$. Таким образом, оба диастереомера соединений Vб, VIб отличаются, по-видимому, лишь конфигурацией хирального атома $C_{(6)}$.

На основании КССВ $J_{4,5e}$ (4,2...4,5 Гц) и $J_{4,5a}$ (9,3...9,9 Гц) в спектрах ПМР ксилозидов Va—в, VIa—в нами сделано заключение, что гексагидропиримидиновый цикл этих соединений существует в конформации с экваториальной ориентацией группы 4-OCH. Один из диастереомеров соединений Vб , VIб, выделенный нами в чистом виде кристаллизацией из метанола или этанола, имеет *транс*-расположение групп 6-Me и 4-OCH и аксиальную ориентацию группы 6-Me ($J_{5a,6e}$ = 5,8...5,9, $J_{NH,6e}$ = 4,0 Гц), т. е. (4R,6R)-конфигурацию, в то время как другой диастереомер соединений Vб, VIб обладает *цис*-расположением групп 6-Me и 4-OCH и экваториальной ориентацией группы 6-Me ($J_{NH,6a}$ = 0 Гц), т. е. (4R,6S)-конфигурацией.

Строение синтезированных соединений подтверждается методом масс-спектрометрии (табл. 1). В масс-спектрах соединений Va—в, VIa,б наблюдаются пики молекулярных ионов, а также интенсивные характеристические пики перегруппировочных ионов $[(B-18)+1]^+$ (B — соответствующий 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тион). Кроме того, в спектрах соединений Va—в присутствуют интенсивные пики ионов $[M-114]^+$, обусловленные отщеплением от молекулярных ионов фрагмента $C_6H_{10}O_2$, по-видимому, в результате разрыва связей $C_{(2')}$—$C_{(3')}$, и $C_{(4')}$—$O_{(1')}$. Аналогичный тип фрагментации молекулярных ионов приводит к наличию в масс-спектрах ксилозидов VIa,б пиков $[M-74]^+$ (потеря фрагмента $C_3H_6O_2$). В масс-спектрах блокированных ксилозидов Va—в имеются также пики $[M-15]^+$, связанные с отщеплением от молекулярных ионов метильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Удельные вращения определяли на поляриметрах Perkin-Elmer 241 и Perkin-Elmer 241 MC для растворов в метаноле и ДМСО. ИК спектры записаны на приборах Specord IR-75 и Shimadzu IR-435 в виде суспензий в вазелиновом масле и в растворах в CCl_4. УФ спектры получали на спектрофотометре Beckman DU-6 в метаноле. Спектры ПМР регистрировали на спектрометрах Bruker MSL-200 (200 МГц) или Bruker WM-250 (250 МГц) для растворов образцов в ДМСО-D_6 или $CDCl_3$, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получали на приборе Varian MAT-112, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод образца, температура ионизационной камеры 180 °C. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Kieselgel 60 F_{254} (Merck) в системах хлороформ—метанол, 10 : 1 или 5 : 1, пятна обнаруживали в УФ свете или в парах йода. Значения R_f определены в стандартных условиях хроматографирования по Шталю [17]. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100μ (ЧССР).

Данные элементного анализа на C, H, N, S для вновь синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

4,2'-Ангидро-4-гидрокси-3- (3',5'-O-изопропилиден-α-D-ксилофуранозил) гексагидропиримидин-2-тион (Va). К охлажденной до −15 °C суспензии 1,85 г (5,11 ммоль) соединения I в 6 мл сухого хлороформа приливают холодный (−15 °C) раствор 0,73 мл (5,26 ммоль) сухого триэтиламина в 8 мл хлороформа и далее холодный раствор 765 мг (6,64 ммоль) свежеперегнанного изотиоцианата IIа в 8 мл хлороформа. Полученный раствор выдерживают при 5 °C в течение 16 ч, упаривают в вакууме, остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа, раствор наносят на колонку с силикагелем (70 г; 3,7 × 12 см), элюируют системой хлороформ—эфир (1 : 1 — 2 : 1), далее хлороформом. Получают 859 мг (58,7%) соединения Va, которое перекристаллизовывают из метанола.

4,2'-Ангидро-4-гидрокси-3- (3',5'-O-изопропилиден-α-D-ксилофуранозил)-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (Vб) получают аналогично соединению Va из 1,783 г (4,93 ммоль) соединения I, 0,68 мл (4,90 ммоль) сухого триэтиламина, 637 мг (4,93 ммоль) свежеперегнанного изотиоцианата IIб в 20 мл сухого хлороформа. После упаривания реакционной смеси к оставше-

муся маслу добавляют 2 мл холодной воды и 2 мл эфира, смесь размешивают, охлаждают до −15 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, несколько раз холодным (−15 °С) эфиром и один раз холодным (−15 °С) спиртом. Получают 344 мг (23,2%) соединения Vб. Объединенные маточники экстрагируют хлороформом, экстракт промывают водой, сушат над $MgSO_4$. После отгонки растворителя остаток растворяют в хлороформе, раствор наносят на колонку с силикагелем (25 г), элюируют хлороформом. Получают дополнительно 311 мг соединения Vб. Общий выход соединения Vб — 655 мг (44,2%).

Ксилозид Vб, являющийся смесью двух диастереомеров (1 : 1), перекристаллизовывают несколько раз из метанола, в результате чего получают индивидуальный (4R,6R)-диастереомер.

Аналогично из соединения I и изотиоцианата IIв с выходом 42,5% синтезируют ксилозид Vв.

4,2′-Ангидро-4-гидрокси-3- (α-D-ксилофуранозил) гексагидропиримидин-2-тион (VIa). А. Раствор 110 мг (0,385 ммоль) ксилозида Va в 2 мл 25% уксусной кислоты нагревают 5 мин при 97 °С, упаривают в вакууме досуха, к остатку добавляют 1 мл абсолютного спирта и вновь упаривают. Образовавшуюся твердую пену растирают с 0,5 мл сухого ацетона, охлаждают до −15 °С, осадок отфильтровывают, промывают холодным ацетоном, высушивают. Получают 78 мг (81,8%) соединения VIa, которое перекристаллизовывают из абсолютного спирта.

По аналогичной методике из ксилозидов (4R,6R)-Vб, Vв синтезируют соединения (4R,6R)-VIб, VIв, которые кристаллизуют из метанола или этанола.

Соединение (4R,6R)-VIб получают аналогичным образом при деблокировании смеси диастереомеров ксилозида Vб с последующей двух-трехкратной перекристаллизацией образовавшейся смеси изомеров соединения VIб из этанола.

Б. Раствор 157 мг (0,549 ммоль) ксилозида Va в 3 мл 96% спирта, содержащий 2 капли конц. соляной кислоты, кипятят 5 мин, смесь упаривают досуха, к остатку добавляют 1 мл абсолютного спирта и вновь упаривают. Образовавшуюся твердую пену растирают с сухим эфиром, кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают. Получают 132 мг (97,7%) соединения VIa.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1990. — № 2. — С. 279.
2. *Liu P. S., Marques V. E., Driscoll J. S., Fuller R. W., McCormack J. J.* // J. Med. Chem. — 1981. — Vol. 24. — P. 662.
3. *Marques V. E., Liu P. S., Kelley J. A., Driscoll J. S., McCormack J. J.* // J. Med. Chem. — 1980. — Vol. 23. — P. 713.
4. *Преображенская М. Н., Мельник С. Я.*// Итоги науки и техники: Биоорганическая химия.— М.: ВИНИТИ, 1984. — Т. 1. — С. 69, 72.
5. *Hanze A. R.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1967. — Vol. 89. — P. 6720.
6. *Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1984. — № 4. — С. 548.
7. *Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Унковский Б. В., Синилова Н. Г., Дуплищева А. П.* // Хим.- фарм. журн. — 1985. — № 12. — С. 1447.
8. А. С. 1366517 СССР/ *А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, Б. В. Унковский.* // Б. И. — 1988. — № 2.
9. *Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1985. — № 6. — С. 852.
10. *Shutalev A. D., Ignatova L. A., Unkovsky B. V.* // Abstr. Pap. 6th Intern. Conf. on Organic Synthesis, Moscow, Aug. 10 — Aug. 15, 1986. — P. 88.
11. *Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1986. — № 12. — С. 1652.
12. *Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г.* // ХГС. — 1967. — № 5. — С. 889.
13. *Cusack N. J., Robinson D. H., Rugg P. W., Shaw G., Lofthouse R.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. — 1974. — N 1. — P. 73.
14. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кириченко Т. И.* // ХГС. — 1983. — № 6. — С. 723.
15. *Jensen K. A., Nielsen P. H.* // Acta Chem. Scand. — 1966. — Vol. 20. — P. 597.
16. *Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Шингареева А. Г., Дымова С. Ф., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 260.
17. *Ахрем А. А., Кузнецова А. И.* Тонкослойная хроматография. — М.: Наука, 1964. — С. 49.

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва 117571

Поступило в редакцию 08.09.93